46303800 KR
**라피나® 캡슐**
(다브라페닙메실산염)

46303800 KR
**라피나® 캡슐**
(다브라페닙메실산염)

NOVARTIS

전문의약품

희귀의약품

# 라피나® 캡슐
(다브라페닙메실산염)
## 50 mg, 75 mg

**[원료약품 및 그 분량]**
50 mg : 이 약 1캡슐(180 mg) 중
- 유효성분 : 다브라페닙메실산염(미분화)(별규) …… 59.25 mg
  (다브라페닙으로서 50 mg)

75 mg : 이 약 1캡슐(270 mg) 중
- 유효성분 : 다브라페닙메실산염(미분화)(별규) …… 88.88 mg
  (다브라페닙으로서 75 mg)

- 첨가제(전 용량) : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 콜로이드성이산화규소, 히프로멜로오스캡슐

**[성상]**
50 mg : 어두운 적색의 불투명한 캡슐제
75 mg : 어두운 분홍색의 불투명한 캡슐제

**[효능 · 효과]**
**1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종**
- BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료에서 트라메티닙과 병용투여
- BRAF V600E 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료에 단독투여

**2. 흑색종의 보조요법**
BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 Ⅲ기 흑색종 환자의 완전 절제 수술 후 보조요법에서 트라메티닙과 병용투여

**3. 전이성 비소세포폐암**
- BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 비소세포폐암 환자의 치료에서 트라메티닙과 병용투여

**[용법 · 용량]**
이 약은 항암제 사용경험이 있는 자격이 있는 의사에 의해 투여되어야 한다. 이 약을 투여받기 전에 환자들은 검증된 시험법을 통하여 BRAF V600 돌연변이를 확인받아야 한다.
BRAF 야생형 흑색종 환자 또는 BRAF 야생형 비소세포폐암 환자에 대한 이 약의 유효성 및 안전성이 확립되어 있지 않으므로, BRAF 야생형 흑색종 환자 또는 BRAF 야생형 비소세포폐암 환자들에게 이 약을 사용해서는 안된다.
이 약을 트라메티닙과 병용할 때, 트라메티닙의 처방정보를 확인한다.
이 약의 권장용량은 단독투여/병용투여 모두 150mg 1일 2회이다 (1일 총 용량 300mg에 해당). 다브라페닙은 식사 전 최소 1시간이나 식사 후 최소 2시간 에 복용하여야 하며, 약 12시간의 투여 간격을 두어야 한다. 이 약은 환자의 순응도를 높이기 위하여 매일 비슷한 시간에 복용해야 한다.
이 약과 트라메티닙을 병용할 때, 트라메티닙은 매일 같은 시간에 이 약의 아침 또는 저녁 투약 시에 1일 1회 동시에 투여한다.
- **투여방법**
  이 약 캡슐은 물과 함께 통째로 삼킨다. 캡슐을 씹거나 부수어서는 안되며, 다브라페닙의 화학적 불안정성으로 인하여 음식 또는 액체와 함께 섞어서는 안된다.
- **투여기간**
  환자에게 더 이상 이익이 없거나 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않는 한 투여를 계속해야 한다 (표 2 참조).
- **복용을 잊었을 경우**
  복용하는 것을 잊었을 경우, 다음 투약 때까지 6시간 미만이면, 복용해서는 안 된다.
- **용량 조절**
  **단독요법 또는 트라메티닙과 병용시**
  이 약의 용량을 효과적으로 조절하기 위하여, 50mg 및 75mg 제제를 사용할 수 있다.
  이상반응을 관리하기 위해 투여중지 (interruption), 용량감소, 투여중단 (discontinuation)이 필요할 수 있다 (표 1 및 표 2 참조).
  이상반응이 1등급 또는 2등급 (견딜만함)일 때 투여를 지속하고 임상적 지시대로 모니터링 한다.
  피부 편평세포암종 (cuSCC) 또는 새로운 원발 흑색종 이상반응에 대해서는 용량 조절이나 투여중지가 권장되지 않는다 (사용상 주의사항 2.2.항 참조).
  RAS 돌연변이 양성 비-피부 악성종양 이상반응 발생 시 다브라페닙의 투여를 영구 중단해야 한다 (사용상 주의사항 2.4)항 참조).
  발열 관리 : 환자의 체온이 38℃ 이상인 경우에는 이 약(병용요법일 때는 이 약과 트라메티닙)의 투여를 중지한다. 재발한 경우에는 발열의 첫 증상 시에 치료를 중지할 수 있다.
  이부프로펜 혹은 아세트아미노펜(파라세타몰)과 같은 해열제로 치료가 시작되어야 한다. 해열제가 충분하지 않다면 경구용 부신피질스테로이드(corticosteroid)의 투여를 고려한다. 환자의 감염 징후 및 증상을 평가해야 한다 (사용상 주의사항 2.1) 및 3.2)항 참조). 최소 24시간동안 증상이 없을 때, 이 약(병용요법의 경우 이 약과 트라메티닙)의 투여를 재개한다.
  (1) 동일한 용량으로 재개
  (2) 또는, 발열이 반복되거나 탈수, 저혈압, 신부전 등을 포함한 다른 중증의 증상과 동반될 때, 아래 표1에 따른 한 단계 감량한 용량으로 재개
  해열제가 충분하지 않다면 경구용 부신피질스테로이드(corticosteroid)의 투여를 고려한다.

권장되는 용량감량은 표 1 에 제시되어 있다. 이 약이 단독요법 또는 병용요법으로 50mg 1일 2회 미만으로의 용량조절은 권장되지 않는다.

표 1. 이 약의 권장 용량감량 단계

| 용량단계 | 이 약의 용량<br>단독투여 또는 트라메티닙과 병용할 때 |
|---|---|
| 시작용량 | 150mg 1일 2회 |
| 1차 감량 | 100mg 1일 2회 |
| 2차 감량 | 75mg 1일 2회 |
| 3차 감량 | 50mg 1일 2회 |
| 이후 감량 | 50mg 1일 2회에 내약성을 보이지 않을 때 영구 투여중단 |
| * 더 상세한 용량조절과 투여방법, 그리고 단독투여에 대한 내용은 트라메티닙의 제품설명서를 참조한다. | |

이상반응에 따른 용량조절은 표2에 제시되어 있다.

표 2. 이상반응에 따른 이 약의 용량조절

| 이상반응[a] | 이 약[b] |
|---|---|
| **열성 약물반응** | |
| • 38℃~40℃의 발열 (재발의 경우 첫 증상 시) | 발열이 해소될 때까지 이 약 투여를 중지한다. 그 다음 동일하거나 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. |
| • 40℃를 넘는 발열<br>• 경직, 저혈압, 탈수 또는 신부전의 합병증을 동반한 발열 | • 발열이 해소될 때까지 이 약 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다.<br>또는<br>• 이 약 투여를 영구 중단한다. |
| **피부** | |
| • 불내성의 2등급 피부독성<br>• 3 또는 4등급 피부독성 | 이 약의 투여를 3주까지 중지한다.<br>• 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다.<br>• 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다. |
| **심장** | |
| • 유증상, 울혈성 심부전<br>• LVEF가 기저치 대비 20% 이상 절대 감소하고 의료기관의 LLN 미만 | 이 약의 투여를 중지하고,<br>개선되면 동일 용량으로 투여를 재개한다. |
| **정맥 혈전색전증** | |
| • 생명을 위협하는 폐색전증 | 이 약의 투여를 영구 중단한다. |
| **눈 독성** | |
| • 홍채염과 홍채섬모체염을 포함한 포도막염 | 안구 치료에 반응하지 않는 경증 또는 중등증의 포도막염 또는 중증의 포도막염의 경우 다브라페닙 투여를 6주까지 중지한다.<br>• 0~1등급으로 개선되면 동일한 용량 또는 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다.<br>• 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다. |
| **기타** | |
| • 불내성의 2등급 이상반응<br>• 어떤 것이든 3등급의 이상반응 | 이 약의 투여를 중지한다.<br>• 0~1등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다.<br>• 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다. |
| • 4등급의 이상반응이 처음 발생한 경우 | • 이상반응이 0~1등급으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다.<br>또는<br>• 투여를 영구 중단한다. |
| • 어떤 것이든 4등급의 이상반응이 재발한 경우 | 이 약 투여를 영구 중단한다. |

a: 이상반응에 대한 공통용어 기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)에 따름
b: 이 약의 권장 용량 감량은 표 1을 참조
* 트라메티닙과 병용하는 경우 트라메티닙에 대한 허가사항 전문을 참조한다.

다음의 이상반응에 따른 병용투여하는 트라메티닙의 용량조절시, 이 약의 용량조절은 권장되지 않는다: 망막색소상피박리, 망막정맥폐쇄, 간질성 폐질환/간질성 폐렴, 단순 심부정맥혈전증 또는 폐색전증 환자의 이상반응이 효과적으로 관리되는 경우, 감량 때와 동일한 용량 단계에 따라 용량을 다시 증가시키는 것을 고려할 수 있다. 용량은 150mg 1일 2회를 초과하여서는 안된다.

**[사용상의 주의사항]**
**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**
이 약의 주성분 및 다른 성분에 대해 과민반응이 있는 자

**2. 이상반응**
안전성 프로파일 요약
1) 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종
이 약 단독 투여:
안전성 프로파일은 5개의 단독 투여 임상연구(BRF113683 (BREAK-3), BRF113929(BREAK-MB), BRF113710(BREAK -2), BRF113220, BRF112680) 자료를 기초로 하고 있으며, 578명의 환자를 포함하고 있다. 이 약을 투여한 환자의 약 30%가 6개월을 초과하여 투여 받았다. 보고된 가장 빈번하게 (≥ 15%) 발생한 이상반응(ADRs)은 과다각화증, 두통, 발열, 관절통, 피로, 구역, 유두종, 탈모, 발진, 구토였다.
이 약과 트라메티닙 병용 투여:
이 약과 트라메티닙을 병용 투여 했을 때의 안전성은 2개의 무작위배정된 3상 임상연구 자료를 기반으로 하고 있다. 보고된 가장 빈번하게(≥ 20%) 발생한 이상반응은 발열, 피로, 구역, 두통, 오한, 설사, 발진, 관절통, 고혈압, 구토, 말초부종, 기침이었다.
아래 표 1, 2에 각각 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에서 이 약 단독 투여 또는 트라메티닙과 병용 투여 시 임상시험에서 보고된 이상반응이 MedDRA의 기관 분류 및 빈도별로 제시되어 있다. 빈도의 분류는 다음과 같다 (CIOMS Ⅲ); 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)

표 1. 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에서 이 약 단독 투여 시 임상 연구에서 보고된 이상반응

| 이상반응 | 빈도 분류<br>통합 안전성 자료<br>N=578 |
|---|---|
| **감염 및 침습** | |
| 비인두염 | 흔하게 |
| **양성, 악성 및 분류되지 않은 종양(낭 및 폴립 포함)** | |
| 유두종 | 매우 흔하게 |
| 연성섬유종(쥐젖), 피부 편평세포암, 기저세포암종, 지루각화증 | 흔하게 |
| 새로운 원발 흑색종 | 흔하지 않게 |
| **면역계 이상** | |
| 과민반응 | 흔하지 않게 |
| **대사 및 영양 이상** | |
| 식욕감퇴 | 매우 흔하게 |
| 저인산혈증, 고혈당증 | 흔하게 |
| **신경계 이상** | |
| 두통 | 매우 흔하게 |
| **눈 이상** | |
| 포도막염 | 흔하지 않게 |
| **호흡계, 흉부, 종격 이상** | |
| 기침 | 매우 흔하게 |
| **위장관계 이상** | |
| 구역, 구토, 설사 | 매우 흔하게 |
| 변비 | 흔하게 |
| 췌장염 | 흔하지 않게 |
| **피부 및 피하조직 이상** | |
| 과다각화증, 탈모, 발진, 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군 | 매우 흔하게 |
| 광선각화증, 피부병변, 피부건조, 홍반, 가려움, 광과민성[1] | 흔하게 |
| 지방층염 | 흔하지 않게 |
| **근골격계 및 결합조직 이상** | |
| 관절통, 근육통, 사지 통증 | 매우 흔하게 |
| **신장 및 비뇨기 이상** | |
| 신부전, 급성 신부전, 간질성 신염 | 흔하지 않게 |
| **전신 이상 및 투여부위 상태** | |
| 발열, 피로, 오한, 무기력 | 매우 흔하게 |
| 인플루엔자 유사 증후군 | 흔하게 |
| **검사** | |
| LVEF(좌심실박출량) 감소 | 흔하게 |
| QT 연장 | 흔하지 않게 |

[1] 광과민성은 시판 후 조사에서도 보고되었다. 임상시험(BRF113683(BREAK-3), BRF113929(BREAK-MB), BRF113710(BREAK-2), BRF113220, BRF112680)에서 보고된 모든 사례는 1등급이었고, 용량 조절이 필요하지 않았다.

표2는 무작위배정된 이중맹검 3상 임상연구 MEK115306 (N=209)에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여할 때의 이상반응 및 MEK115306(N=209) 및 무작위 배정된 공개라벨 3상 임상연구 MEK116513 (N=350)의 통합 안전성 자료에서의 이상반응을 나타내고 있다.

표 2. 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에서 이 약과 트라메티닙 병용 투여 시 임상 연구에서 보고된 이상반응

| 이상반응 | 빈도 분류 | |
|---|---|---|
| | MEK115306<br>(COMBI-d)<br>N=209 | MEK115306<br>(COMBI-d)<br>+MEK116513<br>(COMBI-v)<br>통합 안전성 자료<br>N=559 |
| **감염 및 침습** | | |
| 요로감염증 | 매우 흔하게 | 흔하게 |
| 비인두염 | 매우 흔하게 | 매우 흔하게 |
| 봉와직염, 모낭염, 손발톱 주위염, 농포성발진 | 흔하게 | 흔하게 |
| **양성, 악성 및 분류되지 않은 종양(낭 및 폴립 포함)** | | |
| 피부의 편평세포암, 상피내 편평세포암(보웬병), 각화극세포종을 포함한 편평세포암, 피부유두종을 포함한 유두종, 지루 각화증 | 흔하게 | 흔하게 |
| 연성섬유종(쥐젖) | 흔하게 | 흔하지 않게 |
| 새로운 원발 흑색종 | 흔하지 않게 | 흔하지 않게 |
| **혈액 및 림프계 이상** | | |
| 호중구감소증 | 매우 흔하게 | 흔하게 |
| 빈혈, 혈소판감소증, 백혈구감소증 | 흔하게 | 흔하게 |
| **면역계 이상** | | |
| 과민반응 | 흔하지 않게 | 흔하지 않게 |
| **대사 및 영양 이상** | | |
| 식욕감퇴 | 매우 흔하게 | 매우 흔하게 |
| 탈수, 고혈당증, 저나트륨혈증, 저인산혈증 | 흔하게 | 흔하게 |
| **신경계 이상** | | |
| 두통, 어지럼증 | 매우 흔하게 | 매우 흔하게 |
| **눈 이상** | | |
| 시야 흐림, 시각 장애 | 흔하게 | 흔하게 |
| 맥락망막병증, 포도막염, 망막박리, 안와주위 부종 | 흔하지 않게 | 흔하지 않게 |
| **심장 이상** | | |
| 박출율 감소, 서맥 | 흔하게 | 흔하게 |
| 좌심실부전, 심부전 | 보고되지 않음 | 흔하지 않게 |
| **혈관 이상** | | |
| 고혈압, 출혈[1] | 매우 흔하게 | 매우 흔하게 |
| 저혈압 | 흔하게 | 흔하게 |
| 림프부종 | 흔하지 않게 | 흔하게 |
| **호흡계, 흉부, 종격 이상** | | |
| 기침 | 매우 흔하게 | 매우 흔하게 |
| 호흡 곤란 | 흔하게 | 흔하게 |
| 폐렴 | 흔하지 않게 | 흔하지 않게 |
| 간질성 폐 질환 | 보고되지 않음 | 흔하지 않게 |
| **위장관계 이상** | | |
| 위장관 천공 | 보고되지 않음 | 흔하지 않게 |
| 대장염 | 흔하지 않게 | 흔하지 않게 |
| 복통, 변비, 설사, 구역, 구토 | 매우 흔하게 | 매우 흔하게 |
| 입마름, 구내염 | 흔하게 | 흔하게 |
| 췌장염 | 흔하지 않게 | 흔하지 않게 |
| **피부 및 피하조직 이상** | | |
| 피부건조, 가려움, 발진 | 매우 흔하게 | 매우 흔하게 |
| 여드름양 피부염 | 매우 흔하게 | 흔하게 |
| 홍반, 광선각화증, 식은땀, 과다각화증, 탈모, 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군, 피부 병변, 다한증, 피부 균열, 지방층염, 광과민성[2] | 흔하게 | 흔하게 |
| **근골격계 및 결합조직 이상** | | |
| 관절통, 근육통, 사지통증 | 매우 흔하게 | 매우 흔하게 |
| 근경련, 혈중 크레아틴포스포키나제 상승 | 흔하게 | 흔하게 |
| 횡문근융해 | 보고되지 않음 | 흔하지 않게 |
| **신장 이상** | | |
| 신부전 | 흔하지 않게 | 흔하게 |
| 신염 | 흔하지 않게 | 흔하지 않게 |
| 급성신부전 | 보고되지 않음 | 흔하지 않게 |
| **전신 이상 및 투여부위 상태** | | |
| 피로, 말초 부종, 발열, 오한, 무기력 | 매우 흔하게 | 매우 흔하게 |
| 점막 염증, 독감 유사 증후군, 안면 부종 | 흔하게 | 흔하게 |
| **검사** | | |
| 알라닌아미노기 전이효소(ALT) 상승, 아스파트산아미노기 전이효소(AST) 상승 | 매우 흔하게 | 매우 흔하게 |
| 혈중 알칼리포스파타제 상승, 감마 글루타밀전달 효소 상승 | 흔하게 | 흔하게 |

[1] 대부분의 출혈 이벤트는 경증이었다. 주요 부위 또는 장기의 증상을 동반한 출혈, 그리고 치명적인 두개내 출혈로 정의된 주요 이벤트가 보고되었다.
[2] 광과민성은 시판 후 조사에서도 보고되었다. COMBI-d 및 COMBI-v 임상시험에서 보고된 모든 사례는 1등급이었고, 용량 조절이 필요하지 않았다.

뇌 전이가 있는 전이성 흑색종 환자
BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) 임상시험에서 관찰된 뇌 전이가 있는 전이성 흑색종 환자의 안전성 프로파일은 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자가 이 약과 트라메티닙 병용 투여 시 관찰된 안전성 프로파일과 일관성을 보인다.
2) 흑색종 보조요법
이 약과 트라메티닙 병용 투여:
이 약과 트라메티닙을 병용 투여 했을 때의 안전성은 BRAF V600E 또는 V600K 변이가 양성인 Ⅲ기 흑색종의 완전 절제 수술 후 보조요법에서 두 가지 위약과 비교한 무작위배정, 이중맹검된 3상 임상연구 자료(COMBI-AD)를 기반으로 하고 있다.
보고된 가장 빈번하게 (≥ 20%) 발생한 이상반응은 발열, 피로, 구역, 두통, 발진, 오한, 설사, 구토, 관절통, 근육통이었다.
아래 표 3에 BRF115532 (COMBI-AD) 임상시험에서 이 약과 트라메티닙 병용 투여 시 임상시험에서 10% 이상 빈도로 보고된 전체 등급의 이상반응 또는 2% 이상 빈도로 보고된 3, 4등급이거나 임상적으로 유의한 이상반응이 제시되어 있다.
이상반응은 MedDRA 기관계분류에 따라 표시하였다. 각 기관계 분류 내에서 이상반응은 빈도순으로, 즉 가장 빈번한 반응이 제일 먼저 오도록 나열하였다. 빈도의 분류는 다음과 같다 (CIOMS Ⅲ). : 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100, <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100), 드물게 (≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000)

표 3. 흑색종 보조 치료 환자에서 이 약과 트라메티닙 병용 시의 이상반응 및 위약의 이상반응

| 이상반응 | 이 약과 트라메티닙 병용 시 N=435 | | 위약 N=432 | | 빈도 분류 (병용군에서 모든 등급) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급 % | 3/4 등급 % | 모든 등급 % | 3/4 등급 % | |
| **감염 및 침습** | | | | | |
| 비인두염[1] | 12 | <1 | 12 | NR | 매우 흔하게 |
| **혈액 및 림프계 이상** | | | | | |
| 호중구감소증[2] | 10 | 5 | <1 | NR | 매우 흔하게 |
| **대사 및 영양 이상** | | | | | |
| 식욕감퇴 | 11 | <1 | 6 | NR | 매우 흔하게 |
| **신경계 이상** | | | | | |
| 두통[3] | 39 | 1 | 24 | NR | 매우 흔하게 |
| 어지럼증[4] | 11 | <1 | 10 | NR | 매우 흔하게 |
| **눈 이상** | | | | | |
| 포도막염 | 1 | <1 | <1 | NR | 흔하게 |
| 맥락망막병증[5] | 1 | <1 | <1 | NR | 흔하게 |
| 망막박리[6] | 1 | <1 | <1 | NR | 흔하게 |
| **혈관 이상** | | | | | |
| 출혈[7] | 15 | <1 | 4 | <1 | 매우 흔하게 |
| 고혈압[8] | 11 | 6 | 8 | 2 | 매우 흔하게 |
| **호흡계, 흉부, 종격 이상** | | | | | |
| 기침[9] | 17 | NR | 8 | NR | 매우 흔하게 |
| **위장관계 이상** | | | | | |
| 구역 | 40 | <1 | 20 | NR | 매우 흔하게 |
| 설사 | 33 | <1 | 15 | <1 | 매우 흔하게 |
| 구토 | 28 | <1 | 10 | NR | 매우 흔하게 |
| 복통[10] | 16 | <1 | 11 | <1 | 매우 흔하게 |
| 변비 | 12 | NR | 6 | NR | 매우 흔하게 |
| **피부 및 피하조직 이상** | | | | | |
| 발진[11] | 37 | <1 | 16 | <1 | 매우 흔하게 |
| 피부건조[12] | 14 | NR | 9 | NR | 매우 흔하게 |
| 여드름양 피부염 | 12 | <1 | 2 | NR | 매우 흔하게 |
| 홍반[13] | 12 | NR | 3 | NR | 매우 흔하게 |
| 소양감[14] | 11 | <1 | 10 | NR | 매우 흔하게 |
| 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군 | 6 | <1 | 1 | <1 | 흔하게 |
| **근골격계 및 결합조직 이상** | | | | | |
| 관절통 | 28 | <1 | 14 | NR | 매우 흔하게 |
| 근육통[15] | 20 | <1 | 14 | NR | 매우 흔하게 |
| 사지통증 | 14 | <1 | 9 | NR | 매우 흔하게 |
| 근경련[16] | 11 | NR | 4 | NR | 매우 흔하게 |
| 횡문근융해 | <1 | <1 | NR | NR | 흔하지 않게 |
| **신장 이상** | | | | | |
| 신부전 | <1 | NR | NR | NR | 흔하지 않게 |
| **전신 이상 및 투여부위 상태** | | | | | |
| 발열[17] | 63 | 5 | 11 | <1 | 매우 흔하게 |
| 피로[18] | 59 | 5 | 37 | <1 | 매우 흔하게 |
| 오한 | 37 | 1 | 4 | NR | 매우 흔하게 |
| 말초 부종[19] | 16 | <1 | 6 | NR | 매우 흔하게 |
| 독감 유사 증후군 | 15 | <1 | 7 | NR | 매우 흔하게 |
| **검사** | | | | | |
| 알라닌아미노기 전이효소 (ALT) 상승[20] | 17 | 4 | 2 | <1 | 매우 흔하게 |
| 아스파트산아미노기 전이효소 (AST) 상승[21] | 16 | 4 | 2 | <1 | 매우 흔하게 |
| 혈중 알칼리포스파타제 상승 | 7 | <1 | <1 | <1 | 흔하게 |
| 분출분율 감소 | 5 | NR | 2 | <1 | 흔하게 |

[1] 비인두염은 인후염을 포함한다.
[2] 호중구감소증은 열성 호중구감소증을 포함하며, 감소된 호중구수는 호중구감소증의 기준을 충족한다.
[3] 두통은 긴장성 두통을 포함한다.
[4] 어지럼증은 현기증을 포함한다.
[5] 맥락망막병증은 맥락망막 장애를 포함한다.
[6] 망막 박리는 황반 망막 색소 상피의 박리와 망막 색소 상피의 박리를 포함한다.
[7] 출혈은 수백 가지의 출혈 발생 건을 포괄적으로 포함한다.
[8] 고혈압은 고혈압성 위기를 포함한다.
[9] 기침은 습한 기침을 포함한다.
[10] 복통은 상복부 및 하복부 통증을 포함한다.
[11] 발진은 반구진발진, 전신발진, 홍반발진, 구진발진, 소양성 발진, 결절성 발진, 수포발진과 고름물집 발진을 포함한다.
[12] 건조한 피부는 건조증과 건피증을 포함한다.
[13] 홍반은 전신성 홍반을 포함한다.
[14] 가려움은 전신가려움과 생식기 가려움을 포함한다.
[15] 근육통은 근골격계 통증과 근골격계 가슴통증을 포함한다.
[16] 근경련은 근골격계 경직을 포함한다.
[17] 발열은 초고열을 포함한다.
[18] 피로는 무기력 및 권태감을 포함한다.
[19] 말초 부종은 말초 부기를 포함한다.
[20] 알라닌아미노기 전이효소 증가는 간 효소 증가, 간 기능 증가, 간 기능 이상 및 아미노전이효소혈증을 포함한다.
[21] 아스파트산아미노기 전이효소 상승은 간 효소 증가, 간 기능 증가, 간 기능 이상 및 고아미노전이효소혈증을 포함한다.
NR: 보고되지 않음

3) 전이성 비소세포폐암
이 약과 트라메티닙 병용 투여:
이 약과 트라메티닙을 병용 투여 했을 때의 안전성은 비무작위 배정된 공개라벨 2상 임상연구 자료를 기초로 하고 있다. 보고된 가장 빈번하게(≥20%) 발생한 이상반응은 발열, 구역, 구토, 설사, 식욕감퇴, 무력, 피부 건조, 말초 부종, 오한, 기침, 피로, 발진, 그리고 호흡곤란이었다.
아래 표 4에 비소세포폐암 환자에서 이 약과 트라메티닙 병용 투여 시 임상시험에서 10% 이상 빈도로 보고된 전체 등급의 이상반응 또는 2% 이상 빈도로 보고된 3, 4등급이거나 임상적으로 유의한 이상반응이 제시되어 있다 (BRF113928 연구의 코호트B와 C에서 보고됨).
이상반응은 MedDRA 기관계분류에 따라 표시하였다. 각 기관계 분류 내에서 이상반응은 빈도순으로, 즉 가장 빈번한 반응이 제일 먼저 오도록 나열하였다. 빈도의 분류는 다음과 같다(CIOMS Ⅲ); 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)

표 4. 전이성 비소세포폐암 환자에서 이 약과 트라메티닙 병용 시의 이상반응

| 이상반응 | 이 약과 트라메티닙 병용 시 N=93 | | |
|---|---|---|---|
| | 전체 등급 % | 3/4등급 % | 빈도 분류 |
| **양성, 악성 및 분류되지 않은 종양(낭 및 폴립 포함)** | | | |
| 피부의 편평세포암 | 3 | 2 | 흔하게 |
| **혈액 및 림프계 이상** | | | |
| 호중구감소증[1] | 15 | 8 | 매우 흔하게 |
| 백혈구감소증 | 6 | 2 | 흔하게 |
| **대사 및 영양 이상** | | | |
| 저나트륨혈증 | 14 | 9 | 매우 흔하게 |
| 탈수 | 8 | 3 | 흔하게 |
| **눈 이상** | | | |
| 망막/망막색소상피 박리 | 2 | NR | 흔하게 |
| **신경계 이상** | | | |
| 두통 | 16 | NR | 매우 흔하게 |
| 어지럼증 | 14 | NR | 매우 흔하게 |
| **심장 장애** | | | |
| 박출율 감소 | 9 | 4 | 흔하게 |
| **혈관 이상** | | | |
| 출혈[2] | 26 | 3 | 매우 흔하게 |
| 저혈압 | 15 | 2 | 매우 흔하게 |
| 고혈압 | 8 | 6 | 흔하게 |
| 폐색전증 | 4 | 2 | 흔하게 |
| **위장관계 이상** | | | |
| 구역 | 46 | NR | 매우 흔하게 |
| 구토 | 37 | 3 | 매우 흔하게 |
| 설사 | 33 | 2 | 매우 흔하게 |
| 식욕 감퇴 | 28 | NR | 매우 흔하게 |
| 변비 | 16 | NR | 매우 흔하게 |
| 급성 췌장염 | 1 | NR | 흔하게 |
| **피부 및 피하조직 이상** | | | |
| 홍반 | 10 | NR | 매우 흔하게 |
| 피부건조 | 32 | 1 | 매우 흔하게 |
| 발진[3] | 31 | 3 | 매우 흔하게 |
| 가려움[4] | 15 | 2 | 매우 흔하게 |
| 과다각화증[5] | 13 | 1 | 매우 흔하게 |
| **근골격계 및 결합조직 이상** | | | |
| 근육연축 | 10 | NR | 매우 흔하게 |
| 관절통 | 16 | NR | 매우 흔하게 |
| 근육통 | 13 | NR | 매우 흔하게 |
| **신장 및 비뇨계 이상** | | | |
| 신부전 | 3 | 1 | 흔하게 |
| 요세관간질신장염 | 2 | 2 | 흔하게 |
| **전신 이상 및 투여부위 상태** | | | |
| 발열 | 55 | 5 | 매우 흔하게 |
| 무기력[6] | 47 | 6 | 매우 흔하게 |
| 부종[7] | 35 | NR | 매우 흔하게 |
| 오한 | 24 | 1 | 매우 흔하게 |
| **검사** | | | |
| 혈중 알칼리포스파타제 상승 | 12 | NR | 매우 흔하게 |
| 아스파트산아미노기 전이효소(AST) 상승 | 11 | 2 | 매우 흔하게 |
| 알라닌아미노기 전이효소(ALT) 상승 | 10 | 4 | 매우 흔하게 |

[1] 호중구감소증은 호중구 감소증과 호중구수 감소를 포함한다. 호중구수 감소는 호중구감소증 사례에 적합했다.
[2] 출혈은 객혈, 혈종, 코피, 자반, 혈뇨, 지주막하 출혈, 위장관 출혈, 방광출혈, 타박상, 혈변, 주사부위 출혈, 흑색변, 폐출혈, 후복막출혈을 포함한다.
[3] 발진은 발진, 전신발진, 구진발진, 황반발진, 반구진발진, 고름물집 발진을 포함한다.
[4] 가려움은 가려움, 전신가려움, 눈가려움을 포함한다.
[5] 과다각화증은 과다각화증, 광선각화증, 지루각화증, 모공각화증을 포함한다.
[6] 무기력은 피로, 권태감도 역시 포함한다.
[7] 부종은 전신부종, 말초부종을 포함한다.
NR: 보고된 바 없음

통합 안전성 군(흑색종, 흑색종 보조요법, 비소세포폐암 통합)에서 이 약과 트라메티닙 병용 투여 시 보고된 이상반응(N=1,076)
심장 이상: 심근염(빈도: 알 수 없음)
피부 및 피하조직 이상: 스티븐스-존슨 증후군, 호산구 증가 및 전신 증상을 동반한 약물반응, 전신박탈피부염(빈도: 알 수 없음)
시판 후 경험 및 풀링된 임상시험에서의 이상반응:
이 약과 트라메티닙을 병용 투여 시 자발 보고를 포함한 시판 후 경험으로부터 다음과 이상반응이 확인되었다. 시판 후 이상반응은 불분명한 크기의 집단에서 보고 되었기 때문에 빈도를 항상 정확하게 예측하는 것은 가능하지 않다. 해당하는 경우, 이상반응의 빈도는 적응증 전반의 풀링된 임상시험에서 계산된다. 이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 나열되었다. 각 기관계 내에서는 이상반응의 중증도가 감소하는 순서로 표시되었다.

표 5. 시판 후 경험 및 적응증 전반의 풀링된 임상시험에서의 이상반응

| 이상반응 | 빈도 분류 |
|---|---|
| **면역계 이상** | |
| 유육종증(Sarcoidosis) | 흔하지 않게 |
| **혈관 이상** | |
| 정맥혈전색전증[1] | 흔하게 |

[1] 정맥혈전색전증은 폐색전증, 심부정맥혈전증, 색전증 및 정맥혈전증을 포함한다.

**선택된 이상반응에 관한 설명(일반적 주의 참조):**
1) 발열
임상시험에서 발열이 보고되었다. 임상시험에 참여한 1%의 환자에서 발생한 중증 비감염성 열성 반응은 중증 경직, 탈수, 저혈압 및/또는 급성신부전 또는 기저 신장 질환을 동반한 발열로 확인되었다. 이러한 중증 비감염성 열성 반응은 전형적으로 치료 1개월 이내에 나타났다. 중증 비감염성 열성 반응 환자들은 투여중지 및/또는 용량감량과 지지요법에 잘 반응하였다(용법용량 참조).
2) 피부 편평세포암(Cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC)
피부 편평세포암 (각화극세포종 또는 복합 각화극세포종 아형 포함)은 다브라페닙을 투여 받은 환자의 10%에서 발생하였다. 반응의 약 70%가 치료 첫 12주 이내에 발생하였고 발생시간 중앙값은 8주였다. 피부 편평세포암을 일으킨 모든 환자가 용량조절을 하지 않고 투여를 지속하였다.
3) 새로운 원발성 흑색종
다브라페닙 임상시험에서 새로운 원발성 흑색종이 보고되었다. 이들 증례는 절제(excision)하여 관리되었고 용량 조절이 요구되지 않았다.
4) 비-피부 악성종양
BRAF 억제제에 노출 된 BRAF 정상형 세포(RAS 돌연변이가 있는 경우 포함)에서의 MAP-kinase 신호의 활성화가 비-피부 악성종양의 위험성을 증가시킬 수도 있다. 다브라페닙 투여 시 RAS 돌연변이에 의해 유도된 악성종양의 증례가 나타났다. 환자들은 임상적으로 적절하게 모니터링 되어야 한다. RAS 돌연변이 양성 비-피부 악성종양 이상반응 발생 시 다브라페닙의 투여를 영구 중단해야 한다.
5) QT 연장
통합 안전성 군에서 한 명의 환자가 500msec 초과의 QTc B를 경험하였고, 단 3%의 환자만이 60msec 초과의 심각한 QTc 연장을 경험하였다.
6) 좌심실박출률(LVEF) 감소
이 약 및 트라메티닙을 병용 투여하는 환자에 대한 통합 안전성군의 6%(65/1,076명)에서 LVEF 감소가 보고되었으며 대부분의 증례는 증상이 없고 가역적이었다. 정상치의 하한보다 낮은 LVEF의 환자들은 다브라페닙 임상시험에 포함되지 않았다.
7) 관절통
다브라페닙 임상시험에서 관절통은 매우 흔하게 보고되었으나 주로 1등급과 2등급이었고, 3등급은 흔하지 않게 나타났으며(<1%), 4등급 발생은 보고되지 않았다.
8) 저인산혈증
다브라페닙 임상시험에서 저인산혈증은 매우 흔하게 보고되었다(다브라페닙 단독 투여: 7%, 트라메티닙과의 병용 투여: 4%). 이러한 발생의 약 절반(각각 4%와 1%)이 3등급이었음을 주지해야 한다.
9) 췌장염
다브라페닙 투여 환자에서 췌장염이 보고되었다. 원인불명의 복통 시 혈청 아밀라아제 및 리파아제 측정을 포함한 검사를 즉시 실시해야 한다. 췌장염 발생 이후 다브라페닙을 재 투여하는 환자들은 면밀하게 모니터링 되어야 한다.
10) 신부전
기저 신장 질소혈증을 동반한 발열 또는 육아종 신염으로 인한 신부전은 흔하지 않았다; 그러나 다브라페닙은 신부전 환자(크레아티닌이 정상 상한치의 1.5배 초과)에서 연구되지 않았으므로 이러한 환자들에게는 주의하여 사용해야 한다.
11) 출혈
이 약과 트라메티닙을 병용 투여하는 환자에서 중대한 출혈, 치명적인 출혈을 포함한 출혈 증례가 발생되었다. 추가 정보를 위해서 트라메티닙 제품정보를 참고한다.
12) 간의 이상사례
간의 이상사례는 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 임상시험에서 보고되었다. 이 약과 트라메티닙을 병용 투여하는 환자에게 치료 개시 이후 6개월간 매 4주마다 간기능 검사를 하는 것이 권고된다. 이후 간기능 검사는 임상적 필요에 의해 지속할 수 있다. 추가 정보를 위해서 트라메티닙 제품정보를 참고한다.
13) 고혈압
기존에 고혈압이 있었던 환자들이나, 없었던 환자들 모두에서 혈압 상승은 이 약과 트라메티닙 병용과 연관된다고 보고되어 왔다. 혈압은 기저상태에서 측정하여야 하고, 치료 기간 동안 적절한 표준 치료를 통해 고혈압을 조절하고 모니터링해야 한다. 추가 정보를 위해서 트라메티닙 제품정보를 참고한다.

**3. 일반적 주의**
BRAF 야생형 흑색종 환자 또는 BRAF 야생형 비소세포폐암 환자에 대한 이 약의 유효성 및 안전성이 확립되어 있지 않으므로, BRAF 야생형 흑색종 환자 또는 BRAF 야생형 비소세포폐암 환자들에게 이 약을 사용해서는 안된다(용법용량 참조).
이 약은 BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 Ⅲ기 흑색종의 완전 절제 수술 후 또는 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자 및 BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 비소세포폐암 환자에서만 치료 이익을 보였으므로, 이 약 치료 시작 전에 BRAF V600E 또는 V600K 변이-양성 종양 상태를 확인해야 한다. 흑색종 임상시험에서는 BRAF V600E 또는 V600K 변이를 확인하기 위해, THxID BRAF kit를 이용하였다. 비소세포폐암 임상시험에서는 BRAF V600E 변이를 확인하기 위해, 중앙 검사로 Oncomine Universal Dx Test를 이용하였다.
BRAF V600E 또는 V600K 변이 양성인 Ⅲ기 흑색종의 완전 절제 수술 후 보조요법에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여 했을 때의 유익성은 무재발 생존기간(RFS)를 근거로 평가되었으며, 전체 생존(OS)에 대한 임상적 유의성에 대해서는 아직 보고되지 않았다.
1) 이전에 BRAF 저해제 투여 후 진행된 흑색종 환자에서 이 약과 트라메티닙의 병용 투여
이전에 BRAF 저해제 투여 후 진행된 환자에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 자료는 제한적이다. 데이터에서 이러한 환자들에서 병용 투여 시 낮은 유효성을 보일 것임을 제시하고 있다. 그러므로 이전에 BRAF 저해제를 투여했던 환자들에 대해서는 이 약을 병용투여 하기 이전에 다른 치료 옵션을 고려해야 한다. BRAF 저해제 투여 후 진행한 환자에서 이후의 치료 순서는 수립되지 않았다.
2) 발열
이 약 단독 투여 및 트라메티닙과 병용 투여한 임상시험에서 발열이 보고되었다. 발열의 빈도와 중증도는 트라메티닙과 병용 투여 시 상승했다.
수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에 대한 3상 임상시험에서 발열의 빈도와 중증도는 트라메티닙과 병용 투여 시에 단독투여시보다 상승했다(병용 투여: 57%(119/209명), 3등급: 7%, 단독 투여: 33%(69/211명), 3등급: 2%).
흑색종 보조요법에 대한 3상 임상시험(COMBI-AD)에서, 발열의 빈도와 중증도는 병용 투여군이 위약군에서보다 더 높았다(병용 투여: 67%(292/435명), 3,4등급: 6% 대비 위약군: 15%(66/432명), 3등급(1%).
비소세포폐암 환자에 대한 2상 임상시험에서 발열의 빈도와 중증도는 트라메티닙과 병용 투여 시에 단독 투여 시보다 경미하게 상승했다(병용투여: 55%, 3등급: 5%, 단독투여: 37%, 3등급: 2%).
이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에서 발열이 발생했을 때, 그 중의 약 절반이 치료 1개월 이내에 나타났다.
병용투여환자의 약 1/3이 3회 이상의 발열 반응을 경험했다. 발열은 급성 신부전으로 발전할 수 있는 중증 경직, 탈수, 저혈압을 동반할 수 있다. 중증 열성 반응이 나타나는 동안과 발생 이후에 혈청 크레아티닌과 기타 신기능 지표를 모니터링 해야 한다. 중증 비감염성 열성 반응 환자들은 투여 중지 및/또는 용량 감량과 지지요법에 잘 반응하였다.
환자의 체온이 38℃ 이상인 경우에는 이 약(병용요법일 때는 이 약과 다브라페닙)의 투여를 중지한다. 재발한 경우에는 발열의 첫 증상 시에 치료를 중지할 수 있다. 이부프로펜 또는 아세트아미노펜(파라세타몰)과 같은 해열제로 치료가 시작되어야 한다. 해열제가 충분하지 않다면 경구용 부신피질스테로이드(corticosteroid)의 투여를 고려한다. 환자의 감염 징후 및 증상을 평가해야 한다. 발열이 해소되면 치료를 재개할 수 있다. 다른 중증의 징후 또는 증상을 동반한 발열의 경우 발열이 해소되고 임상적으로 적절한 경우 한 단계 감량한 용량으로 재개할 수 있다(용법용량 참조).
3) 피부 악성종양
**피부 편평세포암(cuSCC)**
피부 편평세포암(각화극세포종 또는 복합 각화극세포종 아형 포함) 증례가 이 약을 투여 받은 환자에서 보고되었다(이상반응 참조).
수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에 대한 3상 임상시험에서, 단독 투여한 환자의 10% (22/211명)에서 피부 편평세포암이 보고되었고, 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자의 3%(6/209명)에서 피부편평세포암이 보고되었다. 피부 편평세포암 발생 환자의 90% 이상이 용량 조절 없이 치료를 지속했다.
비소세포폐암 환자에 대한 2상 임상시험에서, MEK115306 (COMBI-d) 시험에서의 첫 발생 시점의 중앙값은 단독 투여 군에서 약60일(9일~653일)이었고 병용 투여군에서 223일(56~510일)이었다.
흑색종 보조요법에 대한 3상 임상시험(COMBI-AD)에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자의 1%(6/435명)에서, 그리고 위약군의 1%(5/432명)에서 피부 편평세포암이 보고되었다. 병용군에서 피부 편평세포암의 첫 발생 시점의 중앙값은 약 18주였다.
흑색종 환자와 비소세포폐암 환자의 통합 안전성군에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자 중 2%(19/1,076명)에서 피부 편평세포암이 보고되었다.
이 약 치료를 시작하기 전과 치료하는 동안 매 2개월마다 및 치료 이후 6개월까지 매달 피부 검사를 할 것이 권장된다. 이 약 중단 이후 6개월 동안 또는 다른 항암 치료를 시작할 때까지 모니터링은 매 2~3개월마다 지속되어야 한다.
피부 편평세포암 증례는 피부과 절제(excision)로 관리되어야 하며, 이 약의 투여는 용량 조절 없이 지속되어야 한다. 환자에게 새로운 병소가 나타나는 경우 즉시 의사에게 알리도록 주지시켜야 한다.
**새로운 원발성 흑색종**
임상시험에서 새로운 원발성 흑색종이 보고되었다. 수술 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에서 증례는 치료 첫 5개월 이내에 확인되었으며, 절제하여 관리되었고 용량 조절이 요구되지 않았다. 흑색종 보조요법에 대한 3상 임상시험(COMBI-AD)에서, 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자의 1% 미만(1/435명)에서, 그리고 위약군의 1%(6/432명)에서 새로운 원발성 흑색종이 보고되었다. 피부 편평세포암에 대해 기술된 바에 따라 피부 병소에 대해 모니터링 해야 한다.
4) 비-피부 악성종양
In vitro 실험에서 BRAF 억제제에 노출되었을 때, RAS 돌연변이가 있는 BRAF 정상형 세포에서의 MAP-kinase 신호의 역설적 활성화가 나타났다. 이는 RAS 돌연변이가 있는 경우 다브라페닙 노출 시 비-피부 악성종양의 위험성이 증가될 수 있음을 의미한다. RAS 돌연변이에 의해 유도된 악성종양의 증례는 다른 BRAF 억제제(만성 골수단핵구 백혈병 및 두경부의 비-피부 편평세포암) 및 MEK 저해제인 트라메티닙과 병용 투여한 다브라페닙(결장직장암, 췌장암) 모두에서 보고되어 왔다. RAS 돌연변이가 있는 비-피부 악성종양 환자에게 이 약을 지속적으로 투여하기 전 이에 대한 이익과 위험이 고려되어야 한다. 임상시험 COMBI-d에서 이 약을 트라메티닙과 병용 투여한 환자에서 비-피부 악성종양의 발생률은 1.4%(3/209명)이었으며, 임상시험 BRF113928에서 비-피부 악성종양은 이 약을 트라메티닙과 병용 투여한 환자의 1.1%(1/93명)에서 발생하였다.
흑색종 보조요법에 대한 3상 임상시험(COMBI-AD)에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자의 1%(5/435명)에서, 그리고 위약군의 1%(3/432명)에서 비-피부 이차 악성종양 또는 재발 악성종양이 보고되었다. 치료 시작 전 환자들은 구강 점막 및 림프절 촉진 등 최소한의 육안 검사 및 흉부/복부 CT(-Computerised Tomography) 스캔으로 두경부 검사를 받아야 한다. 치료 중 환자들은 임상적으로 적절하게 모니터링 되어야 하며, 이는 매 3개월의 두경부 검사 및 매 6개월의 흉부/복부 CT 스캔을 포함할 수 있다. 항문 검사 및 골반 검사(여성에 해당)는 치료 전 및 치료 종료 시 또는 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우 권장된다. 일반 혈액검사(complete blood cell counts)는 임상적으로 지시된 대로 수행되어야 한다. 비-피부 이차/재발 악성종양에 대한 모니터링은 이 약 중단 이후 6개월 동안 또는 다른 항암 치료를 시작할 때까지 지속되어야 한다. RAS 돌연변이 양성 비-피부 악성종양 이상반응 발생 시 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다.
5) 신부전
이 약을 투여 받은 환자의 1% 미만에서 신부전이 확인되었다. 관찰된 증례들은 일반적으로 발열 및 탈수와 관련이 있었으며 투여중지 및 일반적 지지요법에 잘 반응하였다. 육아종 신염이 보고되었다. 환자들은 치료를 받는 동안 혈청 크레아티닌에 대하여 정기적으로 모니터링 되어야 한다. 크레아티닌이 증가하는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 할 수도 있다. 이 약은 신부전 환자(크레아티닌이 정상 상한치의 1.5배 초과)에서 연구되지 않았으므로 이러한 환자들에게는 주의하여 사용하여야 한다.
6) 포도막염
포도막염 및 홍채염을 포함한 안과적 반응들이 보고되었다. 이 약으로 치료받는 동안 시각 징후 및 증상 (예, 시력 변화, 눈부심, 안통)에 대해 환자를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 안과적 감염에 대한 일반적인 치료제가 효과적일 경우 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 만일 포도막염이 안과적 치료에 반응하지 않는다면, 포도막염 및 홍채염이 발생되면 증상이 0~1등급으로 해소될 때까지 이 약 투여를 6주간 중지하고, 재투여시에는 이 약의 용량을 한 단계 감량한다.
7) 췌장염
이 약을 투여 받은 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자의 1% 미만에서 췌장염이 보고되었고, 비소세포폐암 환자의 1%에서 췌장염이 보고되었다. 증례 중 1건은 전이성 흑색종 환자의 투여 첫째 날에 발생하였으며 감량된 용량으로 재 투여 이후 재발하였다. 흑색종 보조요법에 대한 3상 임상시험(COMBI-AD)에서, 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자의 1%에서, 그리고 위약군의 1% 미만에서 췌장염이 보고되었다. 원인불명의 복통 시 혈청 아밀라아제 및 리파아제 측정을 포함한 검사를 즉시 실시해야 한다. 췌장염 발생 이후 이 약을 재 투여하는 환자들은 면밀하게 모니터링 되어야 한다.
8) QT 연장
이 약 투여 환자의 3%에서 60msec 초과의 심각한 QTc 연장이 관찰되었다 (통합 안전성 군에서 한명의 환자는 500msec 초과). 이 약 투여는 보정 불가능한 전해질 이상(마그네슘 포함) 환자, 긴 QT 신드롬 환자 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 투여 받는 환자에서는 권장되지 않는다.
이 약 투여 시작 전, 투여 한달 후 및 용량 조절 후, 모든 환자에 대하여 심전도 및 전해질(마그네슘 포함)을 모니터링 해야 한다. 특히 중증도~중증의 간장애 환자에 대해서는 추가적인 모니터링을 투여 첫 3개월 동안 매 달, 이후 매 3개월 마다 또는 임상적 필요에 따라 더 자주 수행하는 것이 권장된다. 이 약 투여 시작은 500msec 초과의 QTc 환자에서 권장되지 않는다. 치료를 받는 동안 QTc가 500msec를 초과하는 경우, 이 약은 일시적으로 중지되어야 하며, 전해질 이상(마그네슘 포함)이 보정 되어야 하고, QT 연장에 대한 심장 위험요소(울혈성 심부전, 서맥성부정맥 등)가 관리되어야 한다. 치료 재 시작은 QTc가 500msec 미만으로 감소되었을 때 '용법용량' 표2에 제시된 감량된 용량으로 이루어져야 한다. QTc가 500msec를 초과하고, 치료 전 수치로부터 60msec를 초과하였을 경우 이 약 투여의 영구적 중단이 권장된다.
QT 연장에 이 약의 잠재적인 영향은 QT에 대해 다양한 용량을 시험한 별도의 연구에서 평가 되었다. BRAF V600E 돌연변이가 확인된 32명의 환자들에게 상용 치료 용량을 상회하는 이 약 300mg 1일 2회 투여하였을 때, QTc간격에 이 약 또는 이 약 대사체의 임상적으로 유의한 영향은 관찰되지는 않았다.
9) 출혈
이 약과 트라메티닙을 병용 투여하는 환자에서 중대한 출혈을 포함한 출혈 증례가 발생되었다. 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자 559명의 중 6건의 치명적인 두개내 출혈(1%)이 보고되었다. 3건은 MEK115306(COMBI-d) 연구에서, 3건은 MEK116513(COMBI-v)연구에서 보고되었다. 흑색종 보조요법에 대한 3상 임상시험(COMBI-AD)에서 발생한 출혈 증례 중 치명적인 증례는 없었다. 전이성 비소세포폐암환자에 대한 2상 임상연구에서 93명의 환자 중 2건(2%)의 치명적인 두개내 출혈이 보고되었다. 만약 환자에게서 출혈의 증상이 관찰된다면 바로 치료받아야 한다.
10) 이 약에 대한 기타 기질의 영향
이 약은 CYP2C8 및 CYP3A4의 기질이다. 이러한 효소들의 강력한 유도제들은 이 약의 효과를 감소시킬 수 있으므로 가능한 경우 피해야 한다.
상부위장관 pH를 증가시키는 약물들은 이 약의 생체이용률을 감소시킬 것으로 기대되지 않는다. (상호작용 참조)
11) 눈 이상
임상시험에서 이 약을 단독 투여하는 환자와 트라메티닙과 병용 투여하는 환자에서 포도막염, 홍채섬모체염, 홍채염을 포함한 안과학적 반응이 보고되었다. 치료 중에 시각적 증후와 증상(시야의 변화, 눈부심, 눈 통증과 같은)을 정기적으로 모니터해야 한다.
눈의 염증이 효과적인 국소 치료로 조절될 수 있을 때는 용량 조절이 필요 없다. 만약 포도막염이 국소치료에 반응하지 않으면, 염증이 해결될 때까지 이 약의 투여를 중단하고, 추후 한단계 낮은 용량으로 치료를 재개한다. 포도막염의 진단 이후 이 약과 병용하는 트라메티닙의 용량 조절은 필요없다.
망막색소상피박리(RPED)와 망막정맥폐쇄(RVO)가 이 약과 트라메티닙의 병용 투여 시 발생할 수 있다. 추가 정보를 위해서 트라메티닙의 제품정보를 참고한다. 이 약과 트라메티닙을 병용 투여 시 RVO나 RPED를 진단받은 후 이 약의 용량 조절은 필요 없다(용법용량 참고).
12) 심근증
이 약 투여 시 심근증이 발생할 수 있다. 임상시험 COMBI-d에서 정상 LVEF를 기록하기 위하여 기저에서 모든 환자들이 심장초음파검사를 받아야 했고, 4주차, 12주차 및 그 이후 매 12주마다 일련의 심장초음파검사를 받았다. 이 시험에서 심근증은 (LVEF가 기저치 대비 10% 이상 감소하고, 의료기관의 정상하한치 미만으로 감소한 경우) 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자의 6%(12/206명)에서 발생하였고 다브라페닙을 단독 투여한 환자의 2.9%(6/207명)에서 발생하였다. 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자에서 심근증이 발병하기까지의 초기 시간 중앙값은 8.2개월(범위: 28일~24.9개월)이었고, 다브라페닙 단독 투여 환자에서는 4.4개월(범위: 28일~19.1개월)이었다.
임상시험 COMBI-d에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 12명의 환자 중 2명에서, 이 약 단독 투여한 6명의 환자 중 2명에서 투여 시작 후 첫 번째 달에 심근증이 확인되었다. 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자에서의 심근증은 이 약의 투여 중지(4.4%) 또는 영구 중단(1.0%)을 초래하였다. 이 약을 단독 투여한 환자에서의 심근증은 이 약의 투여 중지(2.4%), 용량 감량 (0.5%), 또는 영구 중단(1.0%)를 초래하였다. 심근증은 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자 12명 중 10명에서, 이 약을 단독 투여한 환자 6명 중 3명에서 회복되었다.
임상시험 COMBI-AD에서 심근증은 (LVEF가 기저치 대비 10% 이상 감소하고, 의료기관의 정상 하한치 미만으로 감소한 경우) 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자의 3%에서 발생하였고, 이는 이 약의 투여 중지(0.2%), 용량 감량(1.6%) 및 일시 중단(2.1%)를 초래하였다. 심근증은 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자 14명 중 12명에서 회복되었다.
임상시험 BRF113928에서 정상 LVEF를 기록하기 위하여 기저에서 모든 환자들이 심장초음파검사를 받아야 했고, 6주차, 15주차 및 그 이후 매 9주마다 일련의 심장초음파검사를 받았다. 심근증은 (LVEF가 기저치 대비 10% 이상 절대 감소하고 의료기관의 정상하한치 미만으로 감소한 경우) 이 약을 트라메티닙과 병용 투여한 환자의 9%(8/93명)에서 발생하였다. 처음 발병하기까지의 초기 시간의 중앙값은 6.7개월 (1.4개월~14.1개월)이었다. 심근증으로 이 약 투여의 일시 중단 또는 영구 중단을 초래한 경우는 이 약을 트라메티닙과 병용 투여한 환자의 각각 3.2%와 2.2%였다. 심근증이 발생한 환자 8명 중 4명이 회복되었다.
이 약을 트라메티닙과 병용 투여를 시작하기 전과 투여 시작 1개월 후, 그리고 이후 치료과정 중 2~3개월 간격으로 심장초음파 또는 MUGA(multigated acquisition) 스캔으로 LVEF를 평가해야 한다. 심근증 증상을 보이거나, 무증상 좌심실 기능부전(기저치 대비 20% 초과 감소하여 의료기관의 정상하한치 미만으로 감소)인 경우에는 이 약의 투여를 중지한다. LVEF가 최소한 의료기관의 정상하한치로 회복되거나 기저치 대비 절대 감소값이 10%이하로 심장기능이 회복되면 이 약을 동일용량으로 투여를 재개한다 (용법용량 참조).
13) 좌심실 박출률 감소 / 좌심실 기능부전
이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자에게서 좌심실박출률(LVEF) 감소가 보고되었다. 추가정보를 위해서 트라메티닙의 제품정보를 참고한다. 트라메티닙과 병용 투여 시 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
14) 간의 이상사례
이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 임상시험에서 간의 이상사례가 보고되었다. 이 약과 트라메티닙을 병용 투여하는 환자에게 치료 개시 이후 6개월간 매 4주마다 간기능 검사를 하는 것이 권고된다. 이후 간기능 검사는 임상적 필요에 의해 지속할 수 있다. 추가 정보는 트라메티닙 제품정보를 참고한다.
15) 간질성 폐질환(ILD) / 폐렴
이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 임상시험에서 폐렴 또는 간질성 폐질환이 보고되었다. 추가 정보는 트라메티닙 제품정보를 참고한다. 만약 이 약이 트라메티닙과 병용 투여 중이라면 동일용량으로 치료 지속 가능하다.
16) 횡문근융해증
이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자에게서 횡문근융해증이 보고되었다. 추가 정보는 트라메티닙 제품정보를 참고한다.
17) 정맥혈전색전증(VTE)
이 약과 트라메티닙을 병용 투여 시 심부정맥혈전증(DVT) 및 폐색전증(PE)을 포함하는 정맥혈전색전증(VTE)이 발생할 수 있다. 정맥혈전색전증의 증상이 발생하면 즉시 의료 관리를 받아야 한다.
임상시험 COMBI-d에서 이 약을 트라메티닙과 병용 투여 시 심부정맥혈전증(DVT)과 폐색전증(PE)의 발생률이 증가하였는데, 이 약을 트라메티닙과 병용 투여한 환자에서는 2.8%(6/209명)이었던데 비해 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 0.9%(2/211명)였다. 임상시험 BRF113928에서 DVT와 PE는 이 약을 트라메티닙과 병용 투여 받은 환자의 4.3%(4/93명)에서 발생하였다. 생명을 위협하는 폐색전증에 대해서는 이 약과 트라메티닙의 투여를 영구중지한다(용법용량 참조).
18) 위장관장애
치명적인 결과를 포함한 대장염과 위장관천공이 이 약과 트라메티닙을 병용 투여하는 환자에서 보고되었다. 추가 정보를 위해서 트라메티닙 제품정보를 참고한다.
19) 피부 독성
**발진**
이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 임상시험에서 발진이 24% 보고되었다. 추가 정보는 트라메티닙 제품정보를 참고한다.
**중증 피부이상반응(SCAR)**
이 약과 트라메티닙을 병용 투여하는 동안 스티븐스-존슨 증후군을 포함하는 중증 피부이상반응(SCAR)과 호산구 증가 및 전신 증상을 동반한 약물반응(DRESS)으로 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 증례가 보고되었다. 치료를 시작하기 전에 환자에게 징후와 증상에 대해 알려주고 피부 반응을 면밀히 모니터링 해야한다. SCAR를 암시하는 징후와 증상이 나타나면 이 약 및 트라메티닙의 투여를 중단하여야 한다.
흑색종 적응증에서 이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 임상시험들(N=559)에서 중대한 피부 독성은 0.7%(4/559명) 발생하였다. 견딜 수 없거나 중증의 피부 독성이 나타나면 이 약 투여를 중단한다. 3주 이내에 피부 독성이 개선되거나 회복된 환자에게는 더 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개할 수도 있다(용법용량 참조).
20) 고혈당증
고혈당증은 이 약 투여 시 발생할 수 있다.
임상시험 BREAK-3에서 당뇨병의 병력이 있던 환자 중 더 집중적인 혈당강하요법을 필요로 한 환자는 12명 중 5명이었다. 실험실 수치에 기초한 3등급 고혈당 발생률은 이 약 투여 환자 중 6%(12/187명)인 반면, 다카바진(dacarbazine) 투여군에서는 없었다.
임상시험 COMBI-d에서 당뇨병의 병력이 있던 환자 중 더 집중적인 혈당강하요법을 필요로 한 환자의 비율은 이 약을 트라메티닙과 병용 투여한 환자군에서 27%(4/15명), 이 약을 단독 투여한 환자군에서 13%(2/16명)였다. 실험실 수치에 기초한 고혈당 발생률은 이 약을 트라메티닙과 병용 투여한 환자에서 3등급 5%(11/208명), 4등급 0.5%(1/208명)였던데 비해, 이 약을 단독 투여한 환자에서는 3등급은 4.3%(9/209명)이었고 4등급은 관찰되지 않았다.
기존에 당뇨병이나 고혈당증이 있는 환자에 대해서는 이 약으로 치료를 시작할 때 및 임상적으로 적절한 시점에 혈청 포도당 수치를 모니터링한다.
21) 포도당-6-인산염 탈수소효소(G6PD glucose-6-phosphate dehydrogenase) 결핍
G6PD결핍 환자에게 설폰아미드기를 포함한 이 약 투여 시 용혈성 빈혈 발생의 잠재적 위험이 있다. 이 약을 투여하는 G6PD결핍 환자의 용혈성 빈혈 증후를 모니터링 해야 한다.
22) 기타 기질들에 대한 이 약의 영향
이 약은 흔하게 사용되는 많은 약물들의 효과를 저하시킬 수 있는 대사 효소의 유도제이다(상호작용 참조). 그러므로 이 약 투여 시 약물사용평가(DUR)는 필수적이다. 효과에 대한 모니터링 및 용량 조절이 불가능한 경우, 특정 대사 효소 또는 운반체에 민감한 기질인 약물과 이 약과의 병용은 일반적으로 피해야 한다.
와파린과 이 약의 병용 투여는 와파린 노출 감소를 일으킬 수 있다. 와파린을 이 약과 병용하여 사용하는 경우 및 이 약 중단 시점에 사용하는 경우, 주의를 기울여야 하며 추가적인 INR(국제정상화비율) 모니터링이 권장된다(상호작용 참조).
디곡신과 이 약의 병용 투여는 디곡신 노출 감소를 일으킬 수 있다. 디곡신을 이 약과 병용하여 사용하는 경우 및 이 약 중단 시점에 사용하는 경우, 주의를 기울여야 하며 추가적인 디곡신 모니터링이 권장된다(상호작용 참조).
23) 운전 및 기계조작 능력에 대한 영향
이 약은 운전 및 기계조작 능력에 대하여 미미한 영향을 미친다. 환자의 판단, 운동 또는 인지기능을 요구하는 일을 수행하기 위한 환자의 능력을 고려할 때는 환자의 임상적 상태와 이 약의 이상반응 프로파일을 유념해야 한다. 환자들은 피로에 대한 가능성 및 이러한 활동에 영향을 줄 수 있는 안과 질환에 대하여 인지해야 한다.
24) 유육종증(Sarcoidosis)
트라메티닙과 함께 다브라페닙으로 치료받은 환자에서 유육종증 사례들이 보고되었으며 주로 피부, 폐, 눈, 림프절에서 나타났다. 대부분의 사례에서 다브라페닙 및 트라메티닙 치료는 유지되었다. 유육종증으로 진단되는 경우, 적절한 치료를 고려해야 한다. 유육종증을 질환의 진행으로 오해하지 않는 것이 중요하다.

**4. 상호작용**
1) 다른 약물의 영향
다브라페닙은 CYP2C8 및 CYP3A4에 대한 기질이나, 활성대사체인 히드록시-다브라페닙(hydroxy-dabrafenib) 및 데스메틸-다브라페닙(desmethyl-dabrafenib)은 CYP3A4에 대한 기질이다. 그러므로, CYP2C8 또는 CYP3A4의 강력한 억제제 또는 유도제는 다브라페닙의 농도를 각각 증가시키거나 감소시킬 수 있다. 다브라페닙을 투여하는 동안에는 가능하다면 대체약물을 고려해야 한다. 만약 CYP2C8 저해제 (예: 겜피브로질) 또는 CYP3A4의 강력한 저해제(예: 케토코나졸, 네파조돈, 클래리스로마이신, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리스로마이신, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 아타자나비르) 또는 강력한 유도제 (예: 리팜핀, 페니토인, 카바마제핀, 페노바르비탈 또는 세인트존스워트(Hypericum perforatum))와 이 약을 병용해야 하는 경우에는 환자를 주의깊게 모니터링 해야 한다.
약물동력학 자료에서는 케토코나졸(CYP3A4 저해제)과 함께 반복 투여된 다브라페닙의 Cmax(33%) 및 AUC(71%)가 증가하는 것으로 나타났으며, 히드록시-다브라페닙과 데스메틸-다브라페닙의 AUC가 증가하는 것으로 나타났다(각각 82% 및 63% 증가). 카르복시-다브라페닙(carboxy-dabrafenib)은 AUC가 16% 감소하는 것으로 나타났다.
겜피브로질(CYP2C8 저해제)와 함께 반복 투여된 다브라페닙의 AUC가 증가(47%)하였지만, 대사체 농도에는 임상적으로 관련 있는 변화가 없었다.
약물동력학 자료에서는 리팜핀(CYP3A4/CYP2C8 유도제)과 함께 다브라페닙 반복 투여 시 Cmax(27%) 및 AUC(34 %)가 감소하는 것으로 나타났다. 히드록시-다브라페닙에서 AUC의 유의한 변화는 나타나지 않았으며, 카르복시-다브라페닙은 AUC 73% 증가하였고, 데스메틸-다브라페닙은 AUC가 30% 감소하였다.
2) 위장관 pH를 변화시키는 약물
pH를 증가시키는 약물인 라베프라졸과 함께 다브라페닙 반복 투여시 다브라페닙의 AUC가 3% 증가하였고, Cmax가 12% 감소하였다. 이러한 다브라페닙 AUC와 Cmax는 임상적으로 의미 있지 않았다. 위장관 상부의 pH를 변화시키는 약물(프로톤 펌프 저해제, H2-수용체 길항제, 제산제)들은 다브라페닙의 생체이용률을 감소시킬 것으로 기대되지 않는다.
3) 다른 약물에 대한 이 약의 영향
다브라페닙은 효소 유도제이며, CYP3A4, CYP2Cs 및 CYP2B6를 포함한 약물 대사 효소 및 운반체의 합성을 증가시킬 수 있다. 이는 이러한 효소들에 의하여 대사되는 약물들의 혈장 농도 감소를 일으키며, 일부 운반되는 약물에 영향을 줄 수 있다. 혈장 농도의 감소는 이러한 약물의 임상 효과의 감소 또는 소실을 일으킬 수 있다. 또한 이러한 약물들의 활성 대사체 증가의 위험도 있다. 간과 장에서 유도될 수 있는 효소들은 CYP3A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 UGTs(글루쿠론산 결합 효소)를 포함한다. 운반체 Pgp 및 다른 운반체 (예: MRP-2, BCRP 및 OATP1B1/1B3)들도 유도될 수 있다.
In vitro에서 다브라페닙은 CYP2B6 및 CYP3A4의 용량 의존적 증가를 나타낸다. 약물 상호작용 연구에서 다브라페닙 반복투여와 함께 병용 투여 되었을 때, 다브라페닙 제제보다 낮은 생체이용율을 나타내는 경구 미다졸람(CYP3A4 기질)의 Cmax 및 AUC가 각각 47% 및 65% 감소되었다. 다브라페닙 반복투여시 S-와파린(CYP2C9 기질)과 R-와파린(CYP3A4/CYP1A2 기질)의 AUC는 각각 37% 및 33% 감소되었으나, Cmax는 각각 18% 및 19%로 약간 증가하였다.
대사 또는 활성 운반체를 통해 소실되는 많은 약물들과의 상호작용이 예상된다. 치료 효과가 환자에게 매우 중요한 경우 및 효능 또는 혈장 농도 모니터링에 따른 용량 조절이 쉽게 수행되지 않는 경우, 이러한 약물들은 피하거나 주의를 기울여 사용해야 한다. 아세트아미노펜 투여 후 간손상에 대한 위험은 효소 유도제와 함께 병용 투여한 환자에서 더 높을 것으로 예상된다.
상호작용의 영향을 받을 수 있는 약물 군은 다음을 포함하며, 이에 국한된 것은 아니다.
- 진통제(예: 펜타닐, 메사돈)
- 항생제(예: 클래리스로마이신, 독시사이클린)
- 항암제(예: 카바지탁셀)
- 항응고제(예: 아세노쿠마롤, 와파린(일반적 주의 참조))
- 항경련제(예: 카바마제핀, 페니토인, 프리미돈, 발프로산)
- 항정신병제(예: 할로페리돌)
- 칼슘채널차단제(예: 딜티아젬, 펠로디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 베라파밀)
- 강심배당체(예: 디곡신(일반적 주의 참조))
- 코르티코스테로이드(예: 덱사메타손, 메칠프레드니솔론)
- HIV 항바이러스제(예: 암프레나비르, 아타자나비르, 다루나비르, 델라비르딘, 에파비렌즈, 포삼프레나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르)
- 호르몬 피임제(임부, 수유부, 가임여성 및 남성에 대한 투여 참조)
- 면역억제제(예: 사이크로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스)
- CYP3A4에 의해 대사되는 스타틴계(예: 아트로바스타틴, 심바스타틴)

효소 유도의 시작은 다브라페닙 반복 투여 3일째 이후 발생하는 것으로 보인다. 다브라페닙 중단 시, 유도의 상쇄는 점진적이며, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2 C19, UGT(UDP glucuronosyl transferase) 및 운반체에 민감한 기질의 농도는 증가될 수 있다. 따라서 환자들은 독성에 대해 모니터링 되어야 하고, 이러한 약물들의 용량 조절이 필요할 수 있다.
In vitro에서 다브라페닙은 CYP3A4의 저해에 근거한 기전을 나타낸다. 그러므로 CYP3A4의 일시적인 저해는 치료 시작 후 며칠 동안 관찰될 수 있다.
4) 기질 운반계에 대한 이 약의 영향
다브라페닙은 in vitro에서 사람의 유기 음이온 수송 폴리펩티드(organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1(OATP1B1), OATP1B3의 저해제이며 임상적 관련성을 배제할 수 없다. 그러므로 다브라페닙과 OATB1B1 또는 스타틴과 같은 OATP1B3 기질과 병용 투여 시 주의를 기울이는 것이 권장된다.
이 약을 1일 2회 투여한 16명의 환자에게 OATP1B1과 OATP1B3의 기질인 로수바스타틴을 병용 투여 후, AUC가 최소한으로 변화(7% 증가)하였고, Cmax는 156%만큼 증가하였다.
비록 in vitro에서 다브라페닙과 그 대사체인 히드록시-다브라페닙, 카르복시-다브라페닙, 데스메틸-다브라페닙이 OAT1 및 OAT3의 저해제이기는 하였으나, 임상적 노출량에 기초할 때 약물-약물 상호작용의 위험성은 극히 적다. 다브라페닙과 데스메틸-다브라페닙은 사람의 유방암 저항단백질(breast cancer resistance protein, BCRP)의 중등도 저해제로도 알려져 있으나, 임상적 노출량에 기초할 때 약물-약물 상호작용의 위험성은 극히 적다. 이 약이 좁은 치료역을 가진 OATP1B1 또는 OATP1B3기질과 병용 투여될 때 혈중농도 상승과 관련된 이상반응에 대한 모니터링이 권고된다.
5) 음식물의 영향
다브라페닙 흡수에 대한 음식물의 영향으로 인하여 환자는 식사 전 최소 1시간이나 식사 후 최소 2시간에 이 약을 복용해야 한다.
6) 트라메티닙과 병용투여
이 약과 트라메티닙을 병용 투여할 때 다브라페닙의 Cmax가 16% 증가하였고, AUC가 23% 증가하였다. 약물동력학 분석 연구에서 병용투여 시 트라메티닙의 AUC가 12% 감소하여 트라메티닙의 생체이용률이 소폭 감소하였다. 이러한 다브라페닙 또는 트라메티닙의 Cmax와 AUC의 변화는 임상적으로 유의하지 않았다.
7) 소아
소아를 대상으로 한 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

**5. 임부, 수유부, 가임 여성 및 남성에 대한 투여**
1) 임부
임부를 대상으로 한 이 약의 임상 자료는 없다. 비임상 연구에서는 생식독성 및 최기형성을 포함한 배태자독성이 나타났다. 임신 중인 여성에게는 산모에 대한 잠재적 이익이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하지 않는다면, 이 약을 투여해서는 안 된다. 이 약을 투여하는 중에 임신하게 된 경우에는, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려주어야 한다.
2) 수유부
수유 중인 아이와 모유 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 많은 약물들이 사람의 모유 중으로 전달되기 때문에 수유 중인 아이에 대한 위험은 배제할 수 없다. 아이에 대한 수유의 유익성과 모체에 대한 치료의 유익성을 고려하여 수유 중단 또는 이 약 투여 중단 여부를 결정해야 한다.
3) 가임 여성
가임 여성은 치료기간 및 치료중단 후 적어도 2주 동안 효과적인 피임법(임신률이 1% 미만인 방법)을 사용해야 한다. 이 약과 트라메티닙을 병용 투여할 때 및 치료중단 후 적어도 16주 동안은 효과적인 피임법을 사용하는 것이 권고된다. 이 약은 경구 또는 그 외 전신 호르몬 피임제의 효과를 감소시킬 수 있으므로 효과적인 대체 피임법을 사용해야 한다 (상호작용 참조).
4) 남성
임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 또는 가임 여성인 파트너가 있는 남성(정관수술 받은 남성 포함)은 이 약을 단독 투여할 때 및 치료중단 후 적어도 2주 동안은 콘돔을 사용해야 한다. 이 약과 트라메티닙을 병용 투여할 때 및 치료중단 후 적어도 16주 동안은 콘돔을 사용해야 한다.
5) 수태능
사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물에서 남성 및 여성의 생식기관에 대한 유해효과가 관찰 되었으므로 이 약은 남성 및 여성의 수태능을 손상시킬 수 있다. 남성 환자에게는 비가역적일 수도 있는 정자발생 손상의 잠재적 위험성에 대해 알려주어야 한다.

**6. 소아 및 청소년에 대한 투여**
소아 및 청소년(18세 미만)에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 이용 가능한 임상 자료는 없다. 어린 동물을 대상으로 한 비임상 연구에서 성숙 동물에서 관찰되지 않았던 이 약 이상반응이 나타났다.

**7. 고령자에 대한 투여**
65세 이상의 환자에서 초기 용량 조절은 필요하지 않다.
다브라페닙 단독 요법 임상시험에 참여한 총 환자 수 (N=578 ) 중 22%가 65세 이상이고 6%가 75세 이상이었다. 연령이 낮은 환자 (<65세)에 비해 더 많은 수의 65세 이상 환자가 다브라페닙의 용량 감량(22% 대 12%) 또는 투여 중지 (39% 대 27%)를 초래한 이상반응을 나타내었다. 또한, 연령이 높은 환자가 연령이 낮은 환자에 비해 중대한 이상반응을 더 많이 경험하였다 (41% 대 22%). 그러나 연령이 높은 환자와 연령이 낮은 환자 간의 전체적인 유효성 차이는 관찰되지 않았다.
이 약과 트라메티닙을 병용 투여한 환자에 대한 통합 안전성군(N=1,076)에서, 265명(25%) 환자가 65세 이상이었고, 62명(6%)의 환자가 75세 이상이었다. 모든 연구에서 이상반응을 경험한 환자의 비율은 65세 이상 환자와 65세 이상 환자에서 유사했다. 65세 이상의 환자들이 65세 미만 환자들보다 중대한 이상반응 또는 영구적인 투여 중단, 용량 감량, 투여 일시정지를 초래하는 이상반응을 더 많이 경험했다.

**8. 신장애 환자에 대한 투여**
경증이거나 중등증의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 대한 임상자료는 없으며 용량 조절에 대한 잠재적 필요성은 결정되지 않았다.

**9. 간장애 환자에 대한 투여**
경증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증이나 중증의 간장애 환자에 대한 임상자료는 없으며 용량 조절에 대한 잠재적 필요성은 결정되지 않았다. 간대사와 담즙분비는 이 약과 그 대사체의 주요 배설 경로이므로, 중등도나 중증의 간장애 환자에서는 이 약의 노출량이 증가될 수 있다.

**10.과량투여시의 처치**
이 약 과량투여에 대한 자료는 없다. 과량투여가 발생하면, 환자들은 필요한 경우 적절한 모니터링으로 치료를 뒷받침해야 한다.

**11.보관 및 취급상의 주의사항**
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 이 약은 실온(1~30℃) 보관한다. 빛, 습기로부터 보호하기 위해 원래의 포장 용기에서 보관한다. 방습제(desiccant)를 제거하지 않는다.

**[저장방법]** 기밀용기, 실온(1–30℃)보관

**[포장단위]** 120캡슐

※ 최종개정년월일 : 2022년 2월 21일

---

※ 본 의약품은 철저한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품을 구입하였을 때에는 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.
※ 제품관련 문의사항은 한국노바티스주식회사(Tel: 080-768-0800)로 문의하여 주시기 바랍니다.
※ 최신의 허가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서도 확인하실 수 있습니다.
※ 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(Tel: 1644-6223, www.drugsafe.or.kr)

[제조자]
**Siegfried Barbera S.L.**
Ronda de Santa Maria 158, 08210, Barbera del Valles, Barcelona, Spain (공정1~공정5)

**Lek Pharmaceuticals d.d.**
Verovskova ulica 57 1526 Ljubljana, Slovenia (포장)

[수입판매자]
**한국노바티스주식회사**
서울특별시 영등포구 국제금융로 10, Three IFC 49층
Tel. 080-768-0800